

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

N°

495

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Berth Naïm CARELL

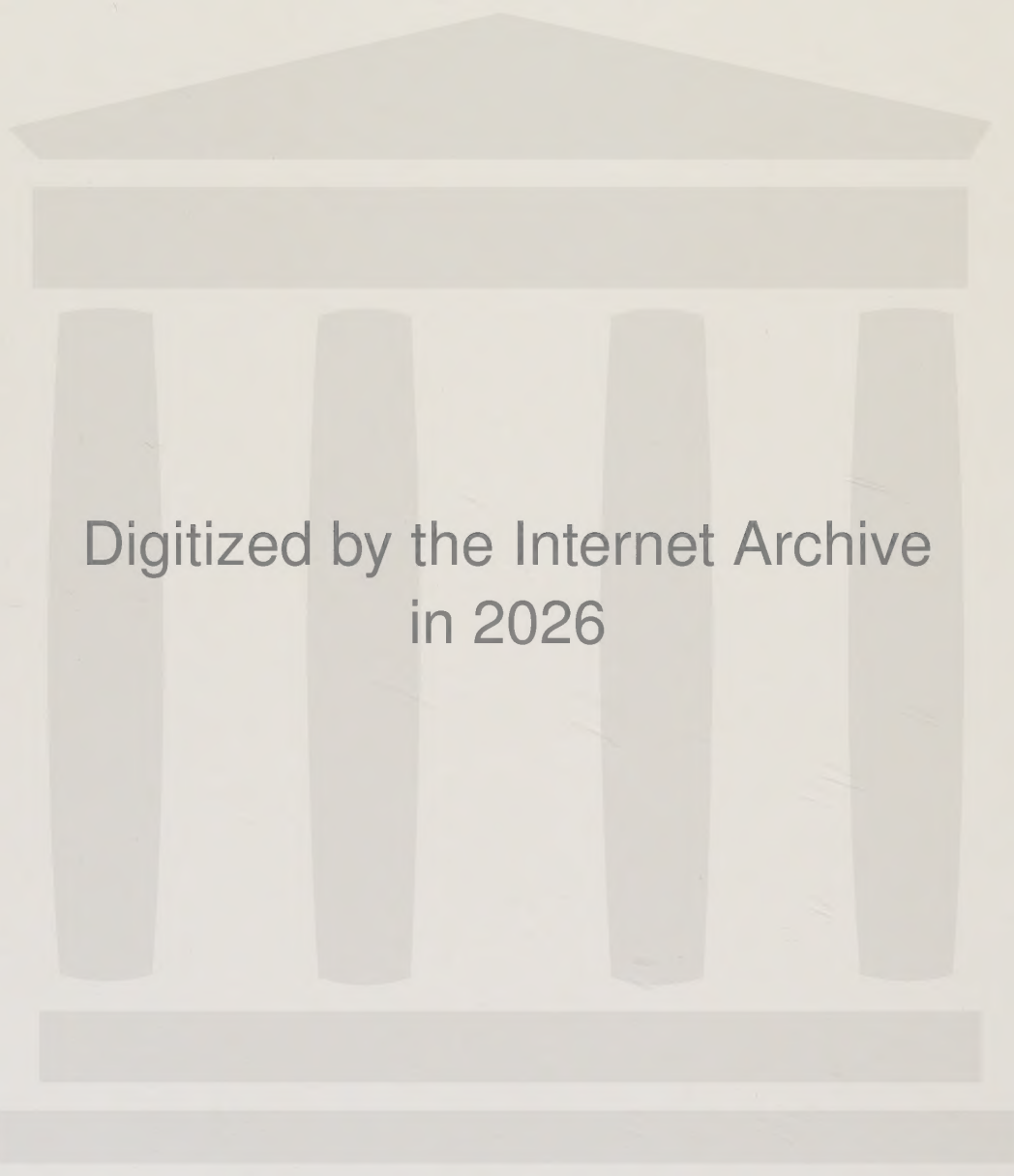
né le 3 Février 1937 à CZERNOWITZ (Roumanie)

Présentée et soutenue publiquement le 21 Mai 1962

Essai de Traitement Enzymatique
de la Senescence Vasculaire

Président : M. Maurice BARIETY

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543732_0014

DOYEN.....
1^{er} ASSESSEUR.....
2^e ASSESSEUR.....

Léon BINET, Membre de l'Institut
Jean VERNE
Gaston CORDIER

Anatomie.....
Anatomie pathologique.....
Anesthésiologie.....
Biochimie médicale.....
Biochimie médicale (Professeur à titre personnel).....
Biochimie médicale (Professeur à titre personnel).....
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....
Biologie médicale.....
Biologie médicale (Professeur à titre personnel).....
Cancérologie médicale et sociale.....
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....
Clinique cardiologique (Broussais).....
Cliniques chirurgicales (Beaujon.....
 (Cochin.....
 (Hôtel-Dieu.....
 (Pitié.....
 (Saint-Antoine.....
 (Salpêtrière.....
 (Tenon.....
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).....
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec).....
Clinique endocrinologique (Pitié).....
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades).....
Clinique gynécologique (Broca).....
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis).....
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).....
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne).....
Clinique des maladies métaboliques (Necker).....

DELMAS (A.)
 DELARUE (J.)
 BAUMANN (J.)
 JAYLE (M.-F.)
 ETTORI (J.)
 SCHAPIRA (G.)
 CHAILLEY-BERT (P.)
 FAUVERT (R.)
 BOURLIÈRE (F.)
 BERNARD (J.)
 REDON (H.)
 MOUQUIN (M.)
 SICARD (A.)
 N...
 PATEL (J.)
 CORDIER (G.)
 GOSSET (J.)
 MOULONGUET (P.)
 LORTAT-JACOB (J.-L.)
 FÈVRE (M.)
 MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
 GAUDART D'ALLAINES (F. de)
 MATHEY (J.)
 DECOURT (J.)
 LAMY (M.)
 FUNCK-BRENTANO (P.)
 DEGOS (R.)
 CATHALA (J.)
 MOLLARET (P.)
 DELAY (J.)
 HAMBURGER (J.)

Clinique des maladies du sang (Broussais).....	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	N...
Cliniques médicales (Boucicaut.....	LENÈGRE (J.)
(Broussais.....	SOULIÉ (P.)
(Cochin.....	JUSTIN-BESANÇON (L.)
(Cochin.....	BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu.....	BARIETY (M.)
(Pitié.....	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine.....	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais).....	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu).....	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque.....	LACOMME (M.)
(Foch (Suresnes).....	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal).....	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul) .	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).....	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-pthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière).....	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).....	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....	N...
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N...
Embryologie.....	GIROUD (A.)
Embryologie (Professeur à titre personnel).....	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière).....	SÈZE (S. de)
Histologie.....	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).....	TURPIN (R.)
Hygiène et Médecine préventive.....	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive (Professeur à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE (R.)
Microbiologie (bactériologie et virologie).....	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Parasitologie (Professeur à titre personnel).....	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale.....	COUVELAIRE (R.)
Pathologie chirurgicale (Professeur à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale.....	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUDIN (G.)
Pharmacologie.....	CHEYMOL (J.)
Pharmacologie (Professeur à titre personnel).....	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physiologie (Professeur à titre personnel).....	BARGETON (D.)
Physiologie (Professeur à titre personnel).....	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale.....	LEPAGE (F.)
Physique médicale.....	DOGNON (A.)
Physique médicale (Professeur à titre personnel).....	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	LÉGER (L.)
Thérapeutique.....	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS
ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES, AGRÉGÉS

MM.

Anatomie.....	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique.....	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie.....	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale.....	DESGREZ (P.) pr. s. ch. POLONOSKI (J.) m. conf.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	PLAS (F.)
Carcinologie.....	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-syphiligraphie.....	DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie.....	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie.....	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie.....	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie.....	CORNET (A.)
Hygiène.....	BOYER (J.) pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses.....	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale.....	DEROBERT (L.) pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail.....	ALBAHARY (C.)
Neurologie.....	LHERMITTE (F.)

Obstétrique.....	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie.....	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie.....	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie.....	DEBAIN (J.)
Parasitologie.....	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale.....	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique.....	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale.....	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale.....	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

Pédiatrie-Puériculture.....	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZIDONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie.....	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie.....	DEJOURS (P.)
Physique médicale.....	GOUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN
Pneumo-phtisiologie.....	KREIS (B.)
Psychiatrie.....	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile.....	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F.)
Stomatologie.....	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique.....	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie.....	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.
Anatomie.....	DEBEYRE
Clinique chirurgicale.....	ABOULKER (P.) AMÉLINE (A.) pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale.....	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale.....	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique.....	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE (R.)

Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
Clinique urologique.....	KUSS (R.)
Médecine légale.....	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Bactériologie.....	HAUDUROY (P.) pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.) pr. s. ch.
V. — CHARGES DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire général de la Faculté.....	LENA (J.)
Secrétaires.....	BEURLAND (Mme H.) CHARENTREUIL (Mlle G.) ROCHE (Mme L.)
Conservateur en Chef.....	M. le Docteur HAN (A.)
Conservateur.....	DUMAITRE (Mlle P.)
Bibliothécaires.....	CONTET (Mme J.) FORGET (Mme F.) LAURENT (Mlle H.) LE NOIR (Mlle G.) QUIEVREUX (Mlle E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A mon Père et à ma Mère

En témoignage de mon affection
et de ma gratitude.

A ma femme,

dont l'amour m'a toujours accom-
pagné.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Maurice BARIÉTY

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin-Chef de Centre de Phtysiologie
de l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

En très respectueux hommage de
ma profonde reconnaissance.

A Monsieur

le Docteur Jean MILLOT,

Médecin-Chef du Service de Médecine Hommes
à l'Hôpital Notre-Dame du Perpétuel Secours,
Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris,
Cardiologue,
Hématologue,
Phtysiologue,

qui m'a guidé et encouragé.
En témoignage de tout mon respect
et de ma vive reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur PASTEUR VALERY-RADOT.

Monsieur le Professeur FEVRE.

Monsieur le Professeur Agrégé PERRAULT.

Monsieur le Docteur LEIBOVICI.

Monsieur le Docteur WEILL.

Monsieur le Docteur ISRAEL.

Monsieur le Professeur DEBRAY.

Monsieur le Professeur DEGOS.

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE.

Monsieur le Professeur Agrégé HERVET.

Monsieur le Professeur MOLLARET.

Monsieur le Professeur RENARD.

Monsieur le Professeur DELAY.

Monsieur le Professeur Agrégé ABOULKER.

Monsieur le Professeur AUBRY.

A Monsieur

le Docteur Roland LEBouc,

Assistant du Service de Médecine Hommes
à l'Hôpital Notre-Dame du Perpétuel Secours,
Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris,
Gastro-Entérologue.

A Monsieur

le Docteur Michel MIROUX,

Attaché au Service de Médecine hommes
à l'Hôpital Notre-Dame du Perpétuel Secours,
Consultant Spécialiste d'Affections digestives
à l'Hôpital Notre-Dame du Perpétuel Secours.
AIHPS.

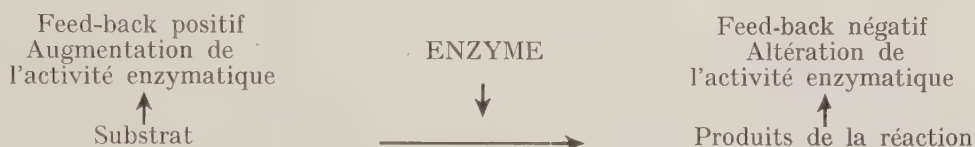
INTRODUCTION

La tendance actuelle à considérer toute réaction biochimique complexe de l'organisme comme relevant d'un mécanisme enzymatique a pour conséquence thérapeutique l'apparition de médicaments à base de coenzymes, enzymes ou inhibiteurs d'enzymes.

Un bref rappel des propriétés chimiques des enzymes s'impose.

Les enzymes, qui comprennent une partie protéique (apo-enzyme) et une partie non protéique (co-enzyme ou groupement prosthétique) obligatoirement assemblées pour être actifs, sont élaborés par les cellules vivantes.

Ils agissent sur un substrat (matériel d'attaque de la réaction enzymatique) de façon spécifique, selon un mécanisme d'action en « retour » ; c'est le « feed-back » bien étudié par Potter et illustré par le schéma suivant, inspiré de Davidson :



Pour interrompre, relancer ou majorer la réaction enzymatique, on peut donc agir :

- a) sur le substrat, dont un apport supplémentaire provoquera un feed-back positif ;
- b) sur l'enzyme. On pourra :
 - soit stimuler sa production par l'introduction d'un excès de substrat approprié ;
 - soit l'introduire artificiellement ; ce sont les enzymes thérapeutiques, objet de notre travail ;
 - soit l'inhiber par les anti-enzymes, les chélateurs ou les anti-métabolites.

Précisons encore que l'ensemble substrat-enzymes-coenzymes constitue un « système » enzymatique.

Nous ferons ensuite un bref rappel des lois régissant la circulation sanguine ; on s'apercevra des rapports étroits qui unissent l'artériosclérose et l'hypertension artérielle avec les altérations du système régulateur de la circulation.

Conduite physiologique et biochimique de l'enzymothérapie antiathéromateuse et anti-hypertensive

Le moteur de la circulation sanguine est le cœur ; les artères, les veines, les capillaires et les vaisseaux lymphatiques en sont les voies de transports ; le passage des éléments vers le sang et les vaisseaux se fait à travers les membranes capillaires.

A chacune de ses contractions, le muscle cardiaque dégage une certaine énergie qui, d'une part fait circuler le sang, et d'autre part exerce une certaine pression sur les parois vasculaires ; celles-là doivent, pour assurer une irrigation vasculaire continue et efficace, rester toujours au-dessus d'une certaine valeur minimum, au-dessous de laquelle le flux sanguin serait trop faible ; tel serait le cas, si le système vasculaire était constitué de tubes rigides régis par la loi de Poiseuille. Se produiraient alors des variations importantes et brutales de pression aboutissant rapidement à une détérioration morphologique du système vasculaire.

A l'état normal non pathologique, ce système est composé de conduits élastiques, ce qui élimine pratiquement tout coefficient de friction entre le liquide et les parois, et l'énergie emmagasinée par ces parois durant la systole assure, lors de la diastole, la progression du liquide sanguin.

Les travaux de Wezler nous montrent que, abstraction faite de la régulation neuro-hormonale, le comportement élastique des vaisseaux sanguins normaux répond à une régulation régie par des lois physiques faisant intervenir les variations de diamètre et de longueur des vaisseaux.

A l'opposé, en cas de sclérose artérielle ou d'induration des vaisseaux, ces variations de diamètre et de longueur s'annulent et alors la loi de Wezler laisse la place à celle de Poiseuille.

Tout ce qui précède est relatif à la partie passive de la circulation sanguine, c'est-à-dire celle qui résulte de la pression produite par le travail du cœur.

L'innervation vasculaire sympathique et para-sympathique règle, quant à elle, de façon active à la fois la fréquence et la puissance des systoles et aussi la contraction et la dilatation des vaisseaux sanguins. Ce système nerveux végétatif est informé des exigences accrues des vaisseaux soumis à un effort ; il répond par une vaso-dilatation augmentant ainsi l'intensité des apports sanguins dans le territoire correspondant. Cette vaso-dilatation compensatrice est insuffisante dans le vieillissement artériel en raison de l'induration même des vaisseaux qui la limite ou même parfois l'interdit. C'est là que l'organisme réagit par une élévation compensatrice de la tension artérielle. Cette hypertension résulte plus ou moins aussi des amines hypertensives secrétées par les tissus menacés (Goldblatt).

Simultanément, se produit une altération de la perméabilité capillaire.

Si, pour lutter contre cette hypertension, on se contente, soit de créer une augmentation de volume du système vasculaire, soit de diminuer l'ampleur des contractions cardiaques, la valeur du résultat obtenue ne peut être considérée comme satisfaisante. En effet, en raison d'une part de la chute de la pression de filtration à travers les membranes capillaires, d'autre part de la diminution d'intensité du courant sanguin, l'irrigation tissulaire s'amointrit fortement si la vitesse circulatoire n'augmente pas. Il ne peut qu'en résulter une insuffisance d'épuration tissulaire en déchets toxiques rejetés par les cellules vivantes.

Cette notion capitale explique les différences qu'il y a lieu de distinguer dans les thérapeutiques de l'athérosclérose et de l'hypertension suivant l'âge du malade.

Dans le vieillissement artériel où il y a menace d'involution sénile, il y a danger à diminuer brutalement le ravitaillement en sang et en oxygène des tissus comme le cœur, le rein et le cerveau. Toute chute de la pression artérielle devra être modérément progressive.

Une thérapeutique vraiment physiologique du vieillissement artériel et de l'hypertension doit donc répondre aux critères suivants :

- 1° restaurer l'élasticité vasculaire ;
- 2° diminuer la tension artérielle progressivement et non brutalement ;
- 3° améliorer l'irrigation tissulaire par réperméabilisation des membranes capillaires.

Cette dernière condition implique la restauration de la perméabilité du tissu conjonctif capillaire et l'assainissement des parois vasculaires ; cela peut être obtenu par la mobilisation et la dispersion des substances lipidiques imperméabilisantes

Le meilleur critère est cependant encore la disparition des troubles que ressentent les vieillards hypertendus (troubles du caractère, asthénie, perte de mémoire, insomnie, vertiges, déficit intellectuel) sous l'effet d'une thérapeutique efficace mais non dangereuse car physiologique.

Le complexe enzymatique anti-athéromateux et antihypertensif, dont nous avons étudié l'action thérapeutique, a la composition suivante, par ampoule de 2 ml :

Complexe enzymatique à activité « lipase ».....	8.000 UVL
Complexe enzymatique à activité « amino-oxydase ».....	4.000 UVL
Complexe enzymatique à activité « tyrosinase ».....	4.000 UVL

Ce complexe enzymatique constitue un des premiers essais de thérapeutique étiologique, et non pas symptomatique, du vieillissement artériel, en exerçant son action dans le sens d'une normalisation du jeu des réactions enzymatiques exerçant leur action dans le cadre de la sclérose artérielle et de l'hypertension.

Etudions en détail chacun de ces systèmes.

Groupe I. — CITROGÉNASE-LIPOXYDASE

Le point d'impact de ce système enzymatique est constitué par les lipides.

Pour restaurer la perméabilité du tissu conjonctif capillaire et pour assainir les parois vasculaires, il est indispensable, d'une part, d'assurer la mobilisation et l'évacuation des substances lipidiques imperméabilisantes et, d'autre part, d'éviter de nouveaux dépôts.

Mobilisation et évacuation sont des problèmes de transport, tandis que celui de la formation de nouveaux dépôts lipidiques est en rapport avec le métabolisme du cholestérol et des acides gras.

En bref, le système citrogénase-lipoxydase règle la synthèse des phospho-lipides et l'estérification du cholestérol, rendant ainsi possible l'évacuation de ces produits des parois vasculaires ; simultanément est stimulé le catabolisme oxydatif des substances lipidiques.

Groupe II. — ACIDAMINO-OXYDASES

L'hypertension artériosclérotique ou essentielle peut résulter d'un défaut du catabolisme des acides aminés ou de certaines amines toxiques ; la cause peut en être soit une insuffisance d'apports d'oxygène, soit d'un blocage des enzymes intéressés.

Entrons dans les détails :

Catabolisme des acides aminés et des amines.

Deux types d'enzymes concourent à dégrader les acides aminés ; le produit de la réaction est éliminé par les reins. Ce sont :

A) l'acidamino-oxydase.

B) l'acidamino-décarboxylase.

— Acidamino-oxydase.

Ce complexe déshydrogène les liaisons amino en liaisons imino, lesquelles se transforment spontanément en acide alpha-cétonique et en ammoniacque. Il en résulte des produits non hypertensifs.

— Acidamino-décarboxylase.

Par cet enzyme, les acides aminés sont d'abord transformés en amines pour subir ensuite une désamination oxydative qui les transformera en aldéhydes. Plusieurs de ces amines sont fortement hypertensives.

Il existe des rapports étroits entre ce catabolisme des acides aminés et le métabolisme lipidique régi par la citrogénase-lipoxydase.

— En raison de la diminution de l'apport d'oxygène, par suite des dépôts constitués de cholestérol et d'acides gras, la désamination oxydative des acides aminés en acides alphacétoniques non hypertensifs est entravée.

— Un métabolisme lipidique défectueux est la cause d'un blocage éventuel de l'acidamino-oxydase par des acides gras à petit nombre de carbone.

Il se produit alors une déviation massive vers la production d'amines hypertensives.

Le catabolisme de ces amines hypertensives nécessite alors la présence d'une quantité suffisante d'oxygène, car là aussi il s'agit d'une désamination oxydative.

L'accumulation de substances toxiques telles que rénine, hypertensine, tyramine, tryptamine, sérotonine, histamine, qui en résulte, nécessitera un nouveau système enzymatique d'inactivation par désamination rapide.

Là se situe le rôle du complexe tyrosinase-tryptase qui entre dans la composition du produit thérapeutique étudié.

EN RÉSUMÉ

De tout ce qui précède, nous pouvons conclure qu'il existe une synergie entre l'artériosclérose et l'hypertension artérielle :

a) De la diminution de l'apport sanguin d'oxygène aux différents organes résultera une hypertension artérielle par la limitation de la désamination oxydative dans l'athérosclérose ;

b) Le système acidamino-décarboxylase prédominant dans ces conditions sur les systèmes acidamino-oxydase et amino-oxydase, l'accumulation d'amines hypertensives sera une cause d'hypertension artérielle ;

c) L'artériosclérose peut provoquer une hypotension artérielle lorsque le muscle cardiaque et/ou l'organe producteur d'hormone hypertensive, lésés par un apport oxygéné insuffisant, auront un rendement fortement diminué et ne répondront plus aux exigences de l'organisme.

Pour ramener la tension artérielle à la normale, aussi bien en cas d'hypertension qu'en cas d'hypotension, il faut rétablir une activité normale des complexes citrogénase-lipoxydase. Aussi bien l'hypertension que l'hypotension seraient ramenées de cette façon à une valeur normale, sans qu'il soit nécessaire de mettre à contribution des médicaments hypotensives ou vasodilatatrices, et ce d'une façon progressive non agressive pour l'organisme.

Le complexe enzymatique étudié dans ce travail sur la thérapeutique du vieillissement artériel diffère des autres médicaments couramment proposées dans l'athérosclérose et l'hypertension. En effet, sous son action, le grave danger des brusques effondrements de la tension artérielle générateur d'ischémie définitive des territoires déjà lourdement sclérosés est évité, et l'amélioration anatomo-fonctionnelle s'accomplit progressivement dans un cadre de réparation physiologique.



EXPÉRIMENTATION DE BASE

L'expérimentation de base a été faite en Hollande par S. HOOGERWERF, M.D., Professeur à l'Université d'Etat de Leyde.

Plusieurs lots de rats mâles et femelles ont été soumis à l'influence d'un régime sclérogène composé d'une part de l'alimentation normale trouvée dans le commerce, et qui, expérimentalement, s'avère dénuée de tout effet sclérogène ; d'autre part, il a été additionné à ce régime 4,75 % de cholestérol pur et 4,75 % de vitamine D3 (5.000 U.I./g).

Les témoins et les animaux traités ont vécu dans des conditions identiques, et ont reçu une alimentation sclérogène identique, mais ces derniers ont reçu journellement 0,30 ml de complexe enzymatique antiathéromateux.

Ces différents lots d'animaux ont été sacrifiés (les femelles après trois mois et demi, les mâles après quatre mois et demi) et on a obtenu les résultats suivants :

a) Macroscopiquement on a constaté :

— sur les témoins :

- une dégénérescence graisseuse des vaisseaux, qui sont le siège de dépôts de cholestérol et de composés calciques ;
- une augmentation de diamètre de l'aorte, qui a un diamètre cinq fois plus gros que celui de l'aorte du rat normal, ainsi qu'une atrophie du foie : 4 g contre 6 g du rat normal ;

— sur les rats traités :

- aucun signe de sclérose, des aortes normales d'une élasticité parfaite et un foie pesant 6,3 g.

b) Microscopiquement on a constaté :

— sur les témoins :

- des foyers de calcification athéromateuses de l'intima et de la média aortiques ainsi qu'une détérioration de la couche élastique ;

— sur les rats traités :

- aucune lésion aortique.

Par ailleurs, une fois prouvée l'action inhibitrice du complexe enzymatique expérimenté, sur la formation de la sclérose, on a tenté d'intervenir à un stade où la sclérose était déjà installée, tout en maintenant le régime sclérosant.

Là aussi, on a constaté une régression des lésions athéromateuses.

On a aussi recherché, dans les mêmes conditions, l'influence de tous les principes composant le complexe enzymatique anti-athéromateux pris séparément ainsi que dans toutes les combinaisons possibles. Le résultat de cette étude a prouvé que l'activité optimum est atteinte en réunissant et en appliquant simultanément les trois principes, à savoir : citrogénase-lipoxydase, amino-oxydase et tyrosinase.

Aucune toxicité n'a été trouvée, même en cas d'utilisation très prolongée du produit.

ESSAIS CLINIQUES

A l'Etranger.

BROUWER en Hollande a essayé cette thérapeutique enzymatique du vieillissement artériel sur environ 600 malades. Il a considéré le problème sous différents angles :

1. Dans les cas d'artériosclérose en rapport avec l'âge, et se manifestant uniquement par des troubles fonctionnels. Il a enregistré, dans la presque totalité des cas, une disparition rapide et durable de ces troubles.

2. Chez des malades présentant déjà quelques troubles objectifs, on a observé une amélioration considérable de la circulation générale et périphérique, sans augmentation du travail cardiaque, et

un retour à la normale de la tension artérielle, dont le niveau se trouve sensiblement abaissé en cas d'hypertension. Même à un stade très avancé, dans lequel les lésions de sclérose sont pratiquement irréversibles, et l'hypertension très accentuée, on observe une prolongation considérable de la survie et une conservation acceptable de l'activité du sujet.

3. Dans l'angine de poitrine on a observé de nombreuses améliorations fonctionnelles et parfois même électrocardiographiques. Ce traitement a donné de bons résultats dans l'hypertension essentielle débutante et, parfois, même à un stade avancé.

4. BROUWER estime même que le régime sans sel, le repos absolu au lit et la suppression du tabac et de l'alcool n'est pas indispensable.

5. Cette méthode thérapeutique s'avère totalement dépourvue de toxicité et il n'existe aucune contre-indication.

ERNST, en Allemagne, a constaté, après emploi de ce complexe enzymatique, une amélioration notable de l'élasticité des parois vasculaires sclérosées et une diminution de la résistance périphérique à l'écoulement du sang.

GUNTHER SCHULZE ainsi que GRUNDEL constatent, sur un ensemble d'environ 1.000 cas traités, une amélioration quasi constante de l'équilibre des lipides circulants ainsi que du métabolisme lipidique.

WILLINGE WITERMANS a utilisé cette thérapeutique dans le domaine de la gériatrie en traitant une quarantaine de cas graves présentant des troubles divers, notamment de la démence sénile. Il a constaté une régression notable des troubles psychiques. Par ailleurs, et sur une autre série de malades, cet auteur a conclu à une amélioration du bilan lipidique ainsi que des troubles de la tension artérielle.

En France.

Les essais cliniques ont été effectués par le Professeur Léon BINET, doyen de la Faculté de Médecine de Paris, dans son service de gériatrie.

L'étude a été faite sur des malades âgés atteints d'artériosclérose avec tension artérielle élevée. Cette étude comprenait un examen médical complet avec prises de la tension, dosages d'urée sanguine, cholestérol total, alpha, bêta, et lipides dans la fraction lipoprotidique, avant et après traitement. Un régime alimentaire normal a été autorisé.

Les conclusions en ont été les suivantes :

La tolérance a toujours été très bonne et il n'y a eu aucun incident. Un état général très amélioré objectivement ainsi que subjectivement, une sensation de bien-être et une reprise des forces ont été constatés.

La tension artérielle a nettement baissé chez 90 % des sujets. Elle est restée stationnaire chez les autres.

Au point de vue biologique il y a eu une baisse remarquable et rapide des bêta lipoprotides dans tous les cas. Dans la moitié des cas il y a eu diminution de l'azotémie, tandis que le taux du cholestérol sanguin n'a pas accusé de changement notable.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous avons étudié nous-mêmes l'action de cette nouvelle thérapeutique enzymatique du vieillissement artériel, dans le service de M. le Docteur J. MILLOT, à l'hôpital Notre-Dame du Perpétuel Secours à Levallois.

Notre étude a porté en particulier sur les points suivants :

1. Influence sur l'état général des malades ;
2. Influence sur la tension artérielle ;
3. Influence sur l'état des artères périphériques et coronaires ;
4. Influence sur le bilan lipidique sanguin.

Observation N° 1.

M. C..., 65 ans.

HTA à 25-26 depuis 15 ans.

Traité pendant 1 mois, arrêt du traitement pendant 1 mois et ensuite nouveau traitement de 1 mois. Quatre piqûres IM par semaine.

TA avant traitement : 25-10.

TA après le premier mois de traitement : 23-8.

TA après le mois d'arrêt : 25-11.

TA après le deuxième mois de traitement : 24-9.

Bilan lipidique inchangé.

Etat général très amélioré.

Observation N° 2.

M. A..., 62 ans.

HTA à 22 depuis 8 ans, résistante à tous les traitements utilisés jusqu'ici.

Traité pendant 1 mois ; 3 piqûres IM par semaine.

TA avant traitement : 20,5-11.

TA après traitement : 17-10.

Bilan lipidique inchangé.

Etat général amélioré.

L'examen du fond d'œil révélait avant traitement une artériosclérose rétinienne diffuse avec aspect cuivré des artères, signe du croisement, mais pas de lésion tissulaire rétinienne. Malheureusement cet examen n'a pu être répété après le traitement.

Observation N° 3.

M. M..., 70 ans.

Insuffisance coronarienne en évolution. Démarche incertaine. Bon état général.

Traité pendant 6 semaines ; 3 piqûres IM par semaine.

TA avant traitement : 14,5-9.

TA après traitement : 14,5-8.

Aucun changement de l'E.C.G.

Amélioration de la démarche.

Pas de changement du bilan lipidique.

Observation N° 4.

M. B..., 64 ans.

HTA depuis 11 ans.

Traité pendant 1 mois ; 3 piqûres IM par semaine.

TA avant traitement : 27-13.

TA après 4 jours de traitement : 18-8.

TA après 15 jours de traitement : 22-10.

TA après 3 semaines de traitement : 20-9.

TA après 1 mois de traitement : 20-9.

Urée avant traitement : 0 g 90.

Urée après traitement : 0 g 55.

Amélioration de l'état général et disparition des troubles fonctionnels (mouches volantes et bourdonnements d'oreilles).

Observation N° 5.

Mme G..., 54 ans.

HTA depuis sa ménopause, il y a 3 ans. Céphalées importantes et fréquentes. Bouffées de chaleur.

Traitée pendant 6 semaines ; 3 piqûres IM par semaine.

TA avant traitement : 25-10.

TA après 15 jours de traitement : 23-12.

TA après 6 semaines de traitement : 19-10.

Amélioration très nette des symptômes fonctionnels mentionnés.

Observation N° 6.

Mme G..., 73 ans.

HTA de longue date. Démarche très incertaine. Troubles importants de la mémoire. Sénilité très accentuée.

Traitée pendant 2 mois 1/2 ; 3 piqûres IM par semaine.

TA avant traitement : 20-10.

TA après 15 jours de traitement : 18-10.

TA après traitement : 17-10.

Le rapport phospholipides-cholestérol, qui était de 0,50 avant le traitement, a atteint après traitement la valeur de 0,80.

Au point de vue subjectif la malade se sent beaucoup mieux, et au point de vue objectif on remarque une amélioration fonctionnelle.

Observation N° 7.

M. M..., 67 ans.

HTA à 24-25 depuis 12 ans.

Traité pendant 6 semaines ; 3 piqûres par IM semaine.

TA avant traitement : 22-29.

TA après 15 jours de traitement : 17,5-8.

TA après traitement : 18-8.

Observation N° 8.

Mme M..., 67 ans.

Crises d'angor d'apparition récente, avec altérations de l'ECG.

Traitée pendant 2 mois ; 3 piqûres IM par semaine.

TA avant traitement : 16,5-9.

TA après traitement : 14-8.

Disparition des crises d'angor dès la troisième piqûre.

Aucune modification du bilan lipidique, qui était normal au départ.

Observation N° 9.

Mme N..., 65 ans.

HTA à 21-22 depuis 1957, avec hémorragies conjonctivales, vertiges et céphalées.

Traitée pendant 15 jours ; 3 piqûres IM par semaine.

TA avant traitement : 23-10.

TA après traitement : 19-10, se maintenant à ce niveau avec un traitement d'entretien de 2 piqûres par semaine depuis 3 mois. Disparition des vertiges et des céphalées.

Observation N° 10.

Mme N..., 65 ans.

Traitée pendant 6 semaines ; 3 piqûres IM par semaine.

TA avant traitement : 18-10.

TA après traitement : 14-8.

Observation N° 11.

M. S..., 63 ans.

HTA d'apparition récente.

Traité pendant 6 semaines ; 3 piqûres IM par semaine.

TA avant traitement : 23-11,5.

TA après traitement : 22,5-10.

Observation N° 12.

Mme R..., 72 ans.

HTA à 20-22 depuis 4 ans. Mouches volantes, bourdonnements d'oreilles et bruits du cœur assourdis.

Traitée pendant 1 mois ; 4 piqûres IM par semaine.

TA avant traitement : 22-10.

TA après traitement : 19-10. N'a jamais eu une tension aussi basse, selon ses dires.

D'autre part les bruits du cœur sont devenus plus nets.

Elle ne se plaint plus de mouches volantes ni de bourdonnements d'oreilles. Les œdèmes des membres inférieurs qui la gênaient assez fréquemment n'ont pas reparu.

Observation N° 13.

M. S..., 67 ans.

A l'ECG : séquelles d'infarctus. Avant traitement : cholestérol total 2 g 42/l. Lipides totaux : 9 g 40/l.

Traité pendant 3 mois 1/2 ; 3 piqûres IM par semaine.

TA : 16-8, inchangée par le traitement.

Aucune amélioration objective de l'ECG ni du bilan lipidique.

Observation N° 14.

Mme H..., 56 ans.

HTA importante depuis quelques années avec, au fond d'œil, une sclérose importante, et une baisse considérable de l'acuité visuelle.

Traitée pendant 2 mois ; 4 piqûres IM par semaine.

TA avant traitement : 25-14.

TA après traitement : 19-10.

Etat général considérablement amélioré.

Augmentation considérable de l'acuité visuelle, mais FO inchangé.

Observation N° 15.**M. V..., 60 ans.**

HTA à 23-24, depuis 7-8 ans.

Traité pendant 1 mois ; 3 piqûres IM par semaine.

TA avant traitement : 23,5-11.

TA après traitement : 20-10.

Une amélioration de l'état général et de la démarche a été constatée.

Observation N° 16.**M. B..., 71 ans.**

HTA depuis 15 ans. Artérite des membres inférieurs depuis 10 ans, avec frilosité des jambes et claudication intermittente très importante.

Traité pendant 3 mois ; 3 piqûres par semaine.

Avant traitement :

TA 20-10 ; cholestérol total 2 g 44/l, lipides totaux 7 g 80/l, phospholipides 1 g 20/l.

Indice oscillométrique : (pression = 11 cm de Hg).|

	1/3 inf. jambe	1/3 sup. jambe	Cuisse
droite	0	0,25	1,25
gauche	0	1,25	2,4

Après traitement :

TA 18-10 ; cholestérol total 2 g 14/l, lipides totaux 6 g 60/l, phospholipides 1 g 80/l.

Plus de frilosité. Claudication intermittente considérablement améliorée.

Indice oscillométrique (pression = 14 cm de Hg) :

	1/3 inf. jambe	1/2 sup. jambe	Cuisse
droite	1	2	6
gauche	1,5	4	7

Ce cas présente des améliorations au point de vue tensionnel, au point de vue de l'état des parois vasculaires et de la circulation sanguine, ainsi qu'au point de vue de bilan lipidique. Non moins importante est l'amélioration subjective.

Observation N° 17.**M. F..., 86 ans.**

Artérite des membres inférieurs.

Traité pendant 7 semaines ; 4 piqûres IM par semaine.

TQ 14-8, inchangée par le traitement, comme d'ailleurs le bilan lipidique qui était quasi normal au départ.

L'indice oscillométrique a été très amélioré, ainsi que les troubles fonctionnels de la maladie.

Observation N° 18.**M. A..., 64 ans.**

Artérite des membres inférieurs avec sensation d'orteil mort et claudication intermittente.

Traité pendant 3 mois ; 4 piqûres IM par semaine.

TA 15-8 inchangée par le traitement, ainsi que l'IO, très faible.

Le bilan lipidique, par contre, est considérablement amélioré, le rapport phospholipides/cholestérol passant de 0,50 à 0,90.

Les troubles fonctionnels, eux aussi, ont fortement diminué.

Observation N° 19.

M. B..., 70 ans.

HTA et artérite des MI.

Traité pendant 3 mois ; 3 piqûres IM par semaine.

TA avant traitement : 20,5-8 ; inchangée.

Bilan lipidique légèrement perturbé avant traitement ; inchangé.

Amélioration assez nette de l'indice oscillométrique et disparition des douleurs nocturnes, et diminution de la claudication.

Observation N° 20.

M. M..., 68 ans.

HTA, artérite grave des MI.

Traité pendant 3 mois ; 3 piqûres par semaine.

La TA est tombée de 21-11 à 19-9.

L'indice oscillométrique a été très nettement amélioré, à tel point que le malade peut actuellement marcher plus de 500 m sans s'arrêter, alors qu'il était pratiquement impotent.

Les troubles psychiques très importants ont aussi rétrocedé.

Observation N° 21.

M. F..., 67 ans.

Angor coronarien.

Traité pendant 2 mois 1/2 ; 3 piqûres IM par semaine.

TA 13,5-8 ; inchangée.

Amélioration très nette des troubles de l'ECG et forte diminution de fréquence des crises douloureuses.

Observation N° 22.

M. D..., 57 ans.

HTA et angor pectoris.

Traité pendant 3 mois ; 3 piqûres par semaine.

TA avant traitement : 23-13.

TA après traitement : 17,5-9,5.

Fréquence décroissante, puis disparition des crises.

Electrocardiographiquement :

Avant : onde T inversée en D1, VL et V6.

Après : redressement de l'onde T dans ces dérivations.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Nous avons traité, pendant des périodes variables (15 jours à 3 mois 1/2) un nombre de 22 malades, dont l'âge était compris entre 54 et 86 ans, par un nouveau complexe enzymatique à activité lipase, aminoxydase et tyrosinase.

Les stigmates de l'athérosclérose étant variables d'un sujet à l'autre, nous avons obtenu les résultats suivants :

1. Au point de vue de l'état général et psychique des malades :
 - 6 très bons résultats ;
 - 9 bons résultats ;
 - 3 assez bons résultats.

Il faut noter que les meilleurs résultats ont été obtenus chez les sujets présentant de graves troubles fonctionnels, en rapport avec une HTA importante, une artérite grave, ou un angor sévère. Le traitement n'a eu aucune influence sur les sujets dont l'état général et le psychisme n'étaient pas altérés.

2. Au point de vue de la normalisation de la tension artérielle :

- 4 très bons résultats ;
- 9 bons résultats ;
- 3 assez bons résultats.

Ici, aussi, nous nous apercevons que l'intensité de l'action hypotensive du complexe enzymatique étudié est en proportion directe avec la gravité des troubles à corriger ; en cas de tension artérielle normale l'action est insignifiante.

3. Nous avons choisi comme critères d'amélioration de l'état vasculaire :

- a) l'augmentation de l'indice oscillométrique (dans les artérites) ;
- b) la régression des signes électrocardiographiques (en particulier dans l'insuffisance coronarienne avec ou sans crises d'angor) ;
- c) la normalisation des images trouvées à l'examen du fond d'œil.

L'augmentation de l'indice oscillométrique est nette chez tous les artéritiques traités (sauf un chez qui on a néanmoins constaté une amélioration nette de l'état général et du bilan lipidique).

On a, de même, noté une régression des signes ECG chez la majorité des malades traités pour insuffisance coronarienne.

Nous n'avons pu, par contre, étudier l'évolution des lésions des artères du fond d'œil car ces lésions n'étaient jamais suffisamment caractéristiques chez les malades étudiés, pour pouvoir servir de critère. Dans un seul cas nous avons obtenu une augmentation de l'acuité visuelle, qui avait souffert sous l'influence de la sclérose artérielle, mais pas d'amélioration objective à l'examen du fond d'œil.

4. Dans l'étude de l'influence de traitement enzymatique sur le bilan lipidique sanguin, nous sommes heurtés aux difficultés déjà rencontrées dans l'étude de l'image du fond d'œil, à savoir, l'absence, dans les cas étudiés, de variations pathologiques suffisantes pour permettre une amélioration évidente.

Néanmoins, nous avons pu constater dans trois cas des résultats très favorables : le rapport phospholipides/cholestérol, trop bas, a nettement augmenté pour s'approcher du chiffre optimum de 1.

L'azotémie a aussi diminué dans plusieurs cas.

Il ressort de ces différents résultats que l'influence de l'enzymothérapie étudiée s'exerce uniquement dans les cas pathologiques, et jamais sur un organisme normal.

Cette influence semble s'exercer d'abord dans le sens d'une amélioration de l'état général et psychique, ensuite, et dans l'ordre, sur la tension artérielle, sur l'état des parois vasculaires et sur l'équilibre lipidique.

Nous n'avons constaté aucune toxicité du produit, même en cas de cure très prolongée, aucun accident ni aucun incident local ou général ; il n'y a aucune contre-indication, tout au plus faut-il employer au début du traitement des infarctus myocardiques et des apoplexies menaçantes une dose moindre du produit pour ralentir, si besoin est, la chute de la tension artérielle.



CONCLUSIONS

Nous avons étudié l'action thérapeutique sur la sénescence vasculaire d'une nouvelle médication enzymatique composée de :

Complexe enzymatique à activité « lipase ».....	8.000 U.V.L.
Complexe enzymatique à activité « aminoxydase ».....	4.000 U.V.L.
Complexe enzymatique à activité « tyrosinase ».....	4.000 U.V.L.
Solvant stabilisant q.s.p. 2 ml.	

Cette médication agit au niveau des tissus, au niveau des lésions vasculaires, et sur la biochimie humorale, pour corriger la déficience enzymatique de l'organisme sénescant :

— le complexe enzymatique à activité citrogénase-lipoxydase facilite la mobilisation et l'évacuation des dépôts athéroscléreux artériels déjà existants et empêche la précipitation des composés calciques des lipides et du cholestérol, cause de ces dépôts, facilitant ainsi l'apport d'oxygène vers les cellules par le sang et rendant ainsi possible l'action du :

— complexe enzymatique à activité aminoxydase dont le rôle est d'éviter la production d'aminés toxiques et hypertensives.

— le complexe enzymatique à activité tyrosinase, lui, agit en inactivant, par désamination, même en absence d'oxygène, les amines toxiques et hypertensives déjà accumulées.

Donc : diminution de la résistance périphérique par accroissement de la perméabilité capillaire, et augmentation de la vitesse circulatoire, agissant favorablement sur le cœur et les reins.

Cliniquement, ces différentes actions résultent, pas toujours simultanément, mais d'une façon quasi-constante, en :

- une amélioration subjective et objective de l'état général et du psychisme du malade ;
- une normalisation progressive, non traumatisante pour l'organisme, de la tension artérielle, augmentée ou diminuée selon le cas ;
- une restauration de l'intégrité et de la souplesse des parois vasculaires ;
- un équilibre plus favorable entre les constituants lipidiques du sang (rapport phospholipides/cholestérol en particulier).

L'absence de contre-indications, de toxicité, d'incidents et d'accidents thérapeutiques, permet une utilisation prolongée de ce produit.

En cas d'athérosclérose débutante, une seule cure de 3-4 mois, à raison de 3 piqûres intramusculaires de 2 ml par semaine suffit.

L'absence de recul nous empêche d'affirmer une amélioration définitive, mais nous croyons que de petites cures discontinues d'entretien, peuvent éviter des rechutes, ainsi que maintenir l'amélioration obtenue dans les syndromes athérosclérotiques avancés.

Nous croyons donc pouvoir reconnaître dans cette enzymothérapie de la sénescence vasculaire, le premier essai de TRAITEMENT ETIOLOGIQUE de cette maladie inévitable qu'est l'athérosclérose.

Vu, Le Président,
M. Bariéty.

Vu, Le Doyen,
L. Binet.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. Roche.

BIBLIOGRAPHIE

- M. Perrault et F. Kirsch.** — Introduction à la thérapeutique par co-enzymes, enzymes et inhibiteurs d'enzymes. Revue du Praticien, Tome X, N° 33.
- G.H. van Leeuwen.** — Der Blutkreislauf, Arteriosklerose u. Hypertonie, 1954.
- A. Willinge Wittermans.** — Enzymtherapie allgemeiner Störungen im Senium. Privatklinik und Sanatorium, Heft 6, 1955.
- S. Hoogerwerf.** — Der Einfluss von Vasolastine auf Künstliche Sklerose bei Ratten u. Arteriosklerose beim Menschen. Ärztliche Forschung. Heft 11, 1955.
- G.H. van Leeuwen.** — Vasolastine. Ihre physiologisch-chemischen Grundlagen, 1955.
- M. Brouwer.** — Bericht über die Anwendung von Vasolastine bei Arteriosklerose u. Hypertonie.
- A. Willinge Wittermans.** — Die Medikation gegen Dementia arteriosklerotika. Der freie Arzt. Heft 10, 12, 1954.

